

学位論文の要旨

Postoperative Follow-up Strategy Based on Recurrence Dynamics for Non-Small-Cell Lung Cancer

(非小細胞肺癌における再発動態に基づいた術後経過観察戦略)

May, 2016

(2016 年 5 月)

Katsuya Watanabe

渡部 克也

Department of Surgery
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学 大学院医学研究科 外科治療学

(Doctoral Supervisor : Munetaka Masuda, Professor)

(指導教員 : 益田 宗孝 教授)

Postoperative Follow-up Strategy Based on Recurrence Dynamics for Non-Small-Cell Lung Cancer

(非小細胞肺癌における再発動態に基づいた術後経過観察戦略)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.10.007>

【背景】 肺癌は日本において癌による死亡原因の第 1 位であり、その約 80%を非小細胞肺癌が占めている。早期の非小細胞肺癌に対しては手術療法が選択されるものの、しばしば局所再発や全身の重要臓器への遠隔転移を来すため、手術単独では十分な治療成績が得られていないのが現状である。近年、新規抗癌剤や分子標的治療薬による再発・進行肺癌の予後改善が示されてきたことから、術後再発を早期発見することで肺癌の予後や QOL が改善する可能性がある。しかし現時点ではエビデンスに基づいて確立された術後経過観察法は無く、本邦および欧米の主な学会が推奨するガイドラインも、その内容は大きく異なるものになっている。本研究の目的は、平滑化ハザード関数を用いて肺癌術後の再発パターンを可視化し、再発時期を考慮した術後経過観察法を明らかにすることである。

【方法】 2005 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までに、横浜市立大学外科治療学教室関連教育施設 9 施設において区域切除以上の根治手術が施行された非小細胞肺癌 829 例を対象として後方視的に調査した。第 2 癌を除き、局所再発もしくは遠隔転移をイベントとし、平滑化ハザード関数 (kernel-like smoothing procedure) を用いて術後初再発の好発時期を推定し、性別、組織型、病理病期、年齢などの因子について再発時期とハザード値を検討した。

【結果】 観察期間中央値は 65.6 ヶ月で、再発は 274 例に認め、その内訳は局所再発のみが 128 例、遠隔転移 (+局所再発) が 146 例であった。全症例での解析では、術後 6-8 か月時点で最大のピーク、術後 22-24 か月で 2 度目のピークを示す 2 峰性曲線が認められた。性別に関しては、男性は術後 6-8 か月に最大のピークを示す一方、女性は術後 1 年目のピークは目立たず、最大のピークは術後 22-24 か月に認められ、男女で再発の時期が明らかに異なる結果となった。組織型に関しては、腺癌が扁平上皮癌よりも再発のピーク時期がやや遅れる傾向があったが、両組織型とも男性は術後 1 年目、女性は術後 2 年目に再発ピーク

時期が認められた。病理病期別の検討では、予想通り進行癌のほうが全期間にわたってハザード値が高いものの、再発のピーク時期に関しては両者ともに術後 6-8 か月であり、病理病期は再発タイミングに影響しない結果となった。年齢はハザード値、ピーク時期ともに影響しないことが示された。

【考察】 平滑化ハザード関数 (kernel-like smoothing procedure) を用いることで、再発の好発時期を視覚的に捉えることが可能となった。今回の検討で術後再発のハザードは常に一定ではなく、ある時期にピークを示すように変化しており、肺癌は 2 峰性の再発パターンであることが示唆された。肺以外の臓器でも 2 峰性の再発型式が認められたとの報告があり、特に乳癌の分野では再発メカニズムの説明に tumor homeostasis、tumor dormancy、surgery related enhancement of metastasis growth 等の概念が用いられている (Demicheli et al., 2012)。また本研究におけるさらに興味深い結果は、男女間でハザード値とともに再発のピーク時期に顕著な差が認められたことである。再発のピーク時期は組織型よりも性別により強く影響され、病理病期や年齢にはほとんど影響されないことが確認された。

術後経過観察については、これまでは定期的検索の根拠が明確でなく、また再発の早期発見が予後改善に寄与するかどうかは明らかではないため、確立された経過観察法がないとされている。本邦および欧米のガイドラインも、術後 2 年間は重点的に経過観察を行うという点は共通しているものの、誰が経過観察を行い、いつ、どのような検査を行うのか、ということも含めてその内容は大きく異なっているのが現状である。ただし近年、画像診断の精度向上、新規抗癌剤の開発、分子標的治療薬の登場等によって、再発の早期発見が予後や QOL 改善に寄与する可能性は十分ありうると考えられる。今回の結果から再発の早期発見には、男性は術後 8-10 か月をカバーするよう術後 1 年目に、女性は術後 22-24 か月をカバーすべく術後 2 年目に、胸腹部 CT を中心とした画像検索を重点的に行う必要があると考えられた。

このような再発動態を考慮した経過観察法が、全患者が一定間隔で画一的に画像検査を行う従来の術後経過観察法と比べて、再発の早期発見、生命予後、QOL、費用などに関して有用であるかどうかは、前向き無作為化試験によって評価をすべきであることは疑う余地もない。現時点では推奨されている経過観察法を基本として、経済効率を十分考慮するのは言うまでもなく、患者ごとに臨機応変に対応してゆくことが重要であると考えられる。

引用文献

Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, Higgins K, Boyd JA, Biganzoli E, et al. (2012), Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases, *J Thorac Oncol*, 7, 723-30.

論文目録

I 主論文

Postoperative Follow-up Strategy Based on Recurrence Dynamics for
Non-Small-Cell Lung Cancer

Katsuya Watanabe, Masahiro Tsuboi, Kentaro Sakamaki, Teppei Nishii, Taketsugu
Yamamoto, Takuya Nagashima, Kohei Ando, Yoshihiro Ishikawa, Tekkan Woo,
Hiroyuki Adachi, Yutaka Kumakiri, Takamitsu Maehara, Haruhiko Nakayama and
Munetaka Masuda: *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, DOI 10.1093/ ejcts/ ezv462.

II 副論文

None

III 参考論文

Influence of visceral pleural invasion on survival in completely resected non-small-cell
lung cancer

Hiroyuki Adachi, Masahiro Tsuboi, Teppei Nishii, Taketsugu Yamamoto, Takuya
Nagashima, Kohei Ando, Yoshihiro Ishikawa, Tekkan Woo, KatsuyaWatanabe, Yutaka
Kumakiri, Takamitsu Maehara, Takao Morohoshi, Haruhiko Nakayama and Munetaka
Masuda: *Eur J Cardiothorac Surg* Vol. 48, No. 5, Page 691-7, 2015.